

Полиморфный локус RS11568818 гена *MMP7* ассоциирован с развитием артериальной гипертонии у женщин

Москаленко М. И.¹, Пономаренко И. В.¹, Полоников А. В.², Чурносов М. И.¹

Цель. Изучить вовлеченность полиморфных локусов rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8* в развитие артериальной гипертонии (АГ) у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы. Обследованы 584 женщины: 375 пациенток с АГ и 209 — контрольной группы. Анализ полиморфных локусов металлопротеиназ осуществляли с помощью real-time ПЦР методом TagMan зондов. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе "STATISTICA for Windows 10.0". Регуляторный потенциал полиморфных локусов анализировали с помощью программного обеспечения HaploReg (v4.1). Оценку воздействия однонуклеотидных полиморфизмов на генную экспрессию (cis-eQTL) проводили по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx).

Результаты. Установлено, что полиморфный аллель G (ОШ =1,49, 95% ДИ 1,16-1,92, $p=0,002$) и генотип GG (ОШ =1,64, 95% ДИ 1,12-2,40, $p=0,010$) по локусу rs11568818 гена *MMP7* ассоциированы с высоким риском развития АГ у женщин. Выявлено, что полиморфный маркер rs11568818 *MMP7* имеет значимые эпигенетические эффекты: располагается в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в регионе сайтов связывания с факторами транскрипции Foxa known1, PLZF, Pou5f1 known2 и GR known4, в области связывания регуляторных белков TBP, c-FOS, c-Jun. Найдено, что полиморфный вариант G rs11568818 *MMP7* ассоциирован с пониженным уровнем экспрессии гена *MMP7*.

Заключение. Полиморфный локус rs11568818 гена *MMP7* вовлечен в развитие АГ у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):14–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-14-17>

Ключевые слова: артериальная гипертония, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ²ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия.

Москаленко М.И.* — к.б.н., ст. преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ORCID: 0000-0003-0769-4095, Пономаренко И.В. — к.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ORCID: 0000-0002-5652-0166, Полоников А.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-6280-247X, Чурносов М.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ORCID: 0000-0003-1254-6134.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mariam31011989@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, MMP — матриксные металлопротеиназы, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 19.07.2018

Рецензия получена 05.09.2018

Принята к публикации 12.09.2018

Polymorphic locus RS11568818 of the *MMP7* gene is associated with the development of essential hypertension in women

Moskalenko M. I.¹, Ponomarenko I. V.¹, Polonikov A. V.², Churnosov M. I.¹

Aim. To study the involvement of polymorphic loci rs1799750 *MMR1*, rs3025058 *MMR3*, rs11568818 *MMR7*, rs1320632 *MMR8* and rs11225395 *MMR8* in the development of arterial hypertension (AH) in women of the Central Chernozemny Region of Russia.

Material and methods. During the study 584 women were examined: 375 patients with AH and 209 control subjects. Analysis of metalloproteinases' polymorphic loci was performed using real-time PCR (TagMan probes). Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA for Windows 10.0. The regulatory potential of polymorphic loci was analyzed using the HaploReg software (v4.1). Assessment of the effects of single nucleotide polymorphisms on gene expression (cis-eQTL) was performed according to the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project.

Results. We established that the polymorphic allele G (OR=1,49, 95% CI=1,16-1,92, $p=0,002$) and the GG genotype (OR=1,64, 95% CI=1,12-2,40, $p=0,010$) in the rs11568818 locus of *MMP7* gene is associated with a high risk of AH in women. Polymorphic marker rs11568818 *MMP7* has significant epigenetic effects: located in the region of histones, labeling promoters and enhancers, in the region of binding sites with transcription factors Foxa known1, PLZF, Pou5f1 known2 and GR known4, in binding niche of regulatory proteins TBP, c-FOS, c-Jun. It was found that the polymorphic variant G rs11568818 of *MMP7* is associated with a reduced level of expression of the *MMP7* gene.

Conclusion. The polymorphic locus rs11568818 of the *MMP7* gene is involved in the development of AH in women of the Central Chernozemny Region of Russia.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):14–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-14-17>

Key words: arterial hypertension, matrix metalloproteinases, single nucleotide polymorphism.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Medical Institute of Belgorod State University, Belgorod; ²Medical Genetics and Ecology of Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

Moskalenko M.I. ORCID: 0000-0003-0769-4095, Ponomarenko I.V. ORCID: 0000-0002-5652-0166, Polonikov A.V. ORCID: 0000-0001-6280-247X, Churnosov M.I. ORCID: 0000-0003-1254-6134.

Received: 19.07.2018 Revision Received: 05.09.2018 Accepted: 12.09.2018

В Российской Федерации в структуре общей смертности на долю заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) приходится 55,9% всех случаев, что 1,19 раза выше, чем в европейских странах [1]. Наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ) — она регистрируется у 43,5% взрослого населения РФ, среди которого большую часть составляют женщины [2, 3]. Последние данные свидетельствуют о вовлеченности в этиопатогенез АГ процессов артериального ремоделирования [4]. Реорганизация компонентов сосудистой стенки сопровождается деградацией экстрацеллюлярного матрикса протеолитическими ферментами — матриксными металлопротеиназами (ММП) [5]. Показано, что изменение уровней ММП в плазме крови ведет к аномальному артериальному ремоделированию, снижению эластичности сосудов и развитию гипертензии [6]. Ранее проведенные исследования демонстрируют ассоциации полиморфных локусов генов *MMP* с развитием АГ и ее осложнений [7], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель: изучить вовлеченность полиморфных локусов rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8* в развитие АГ у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы

Выборку для настоящего исследования составили 584 женщины: 375 пациенток с АГ и 209 — группы контроля. Женщины включались в исследование после подтверждения диагноза “АГ” при помощи лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с диагностическими рекомендациями [3]. Критериями включения в группу пациентов с АГ были систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.; отсутствие у пациентки симптоматических и вторичных гипертензий, печеночной и почечной недостаточности. Критериями включения в контрольную группу были САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст., отсутствие у женщины метаболического синдрома, аутоиммунных, онкологических заболеваний. В исследование включались женщины русской национальности, уроженки Центрально-Черноземного региона РФ, не состоящие между собой в родстве. Группы больных и контроля формировались с 2013г по 2016г на базе кардиологического отделения ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Средний возраст пациенток с АГ ($58,80 \pm 9,64$ лет) и женщин контрольной группы ($58,17 \pm 9,30$ лет) был сопоставим по U-критерию Манна-Уитни ($p=0,43$). Исследование было выполнено в соответствии

со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. Информированное согласие на проведение исследования получено от всех участников.

Всем индивидуумам, включенным в исследование, проводилась оценка генотипов по пяти локусам — rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8*. Эти однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) выбраны для анализа в соответствии с описанными ранее критериями [8] в связи с их существенным регуляторным потенциалом и влиянием на уровень экспрессии генов (согласно данным, представленным в базе HaploReg (v.4.1.) <http://archive.broadinstitute.org>).

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови, взятой из локтевой вены пациента. Анализ полиморфных маркеров металлопротеиназ осуществляли при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad). В работе использовали олигонуклеотидные праймеры и зонды, синтезированные ООО “Синтол”. Последовательности праймеров и зондов приведены в исследованиях А. Lieve (2006) [9] и Р.Р. Pratikshya (2012) [10]. Повторное генотипирование 5% образцов, случайным образом выбранных из исследуемых выборок больных и контроля, дало 100% воспроизводимость. Соответствие распределения частот генотипов и аллелей уравнению Харди-Вайнберга оценивали при помощи χ^2 -критерия. Анализ частот генотипов и аллелей в обследуемых группах проводили в таблицах сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса на непрерывность. Статистическую обработку полученных результатов производили в программе “STATISTICA for Windows 10.0”. Для коррекции количества анализируемых ОНП вводили поправку Бонферрони, равную 5, после чего статистически значимым считали $p \leq 0,01$. Характер ассоциаций полиморфных вариантов с формированием АГ оценивали, используя показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Анализ регуляторного потенциала изучаемых ОНП проводили в программе HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Влияние полиморфного локуса на уровень экспрессии генов (*cis*-eQTL) изучали по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx). Характер связи аллельных вариантов ОНП с уровнем транскрипции генов оценивали по β -коэффициенту линейной регрессии, который определяет изменение нормализованного показателя экспрессии гена на один поли-

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров MMP у женщин в зависимости от наличия АГ (n=584)

Локус	Аллели/ генотипы	Женщины с АГ (n=375) n (%)	Женщины без АГ (n=209) n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
rs1799750 <i>MMP1</i>	1G	364 (48,53%)	221 (53,12%)	0,83 (0,65-1,06)	0,15
	2G	386 (51,47%)	195 (46,82%)	1,20 (0,94-1,54)	
	1G/1G	103 (27,47%)	60 (28,85%)	0,93 (0,63-1,38)	0,80
	1G/2G	180 (48,00%)	101 (48,56%)	0,98 (0,69-1,39)	0,97
	2G/2G	92 (24,53%)	47 (22,59%)	1,11 (0,73-1,70)	0,67
rs3025058 <i>MMP3</i>	5A	342 (45,72%)	192 (46,15%)	0,98 (0,77-1,26)	0,94
	6A	406 (54,28%)	224 (53,85%)	1,02 (0,79-1,30)	
	5A/5A	75 (20,05%)	48 (23,08%)	0,83 (0,54-1,29)	0,45
	5A/6A	192 (51,34%)	96 (46,15%)	1,23 (0,86-1,75)	0,27
	6A/6A	107 (28,61%)	64 (30,77%)	0,90 (0,61-1,33)	0,65
rs11568818 <i>MMP7</i>	A	265 (35,81%)	189 (45,43%)	0,67 (0,52-0,86)	0,002
	G	475 (64,19%)	227 (54,57%)	1,49 (1,16-1,92)	
	AA	45 (12,16%)	42 (20,19%)	0,55 (0,33-0,89)	0,014
	AG	175 (47,30%)	105 (50,48%)	0,88 (0,62-1,25)	0,52
	GG	150 (40,54%)	61 (29,33%)	1,64 (1,12-2,40)	0,010
rs1320632 <i>MMP8</i>	A	672 (91,80%)	366 (89,27%)	1,35 (0,88-2,07)	0,19
	G	60 (8,20%)	44 (10,73%)	0,74 (0,48-1,14)	
	AA	308 (84,15%)	162 (79,02%)	1,41 (0,89-2,23)	0,15
	AG	56 (15,30%)	42 (20,49%)	0,70 (0,44-1,12)	0,14
	GG	2 (0,55%)	1 (0,49%)	0,89 (0,03-2,61)	0,99
rs11225395 <i>MMP8</i>	C	418 (55,88%)	203 (48,80%)	1,33 (1,04-1,70)	0,024
	T	330 (44,12%)	213 (51,20%)	0,75 (0,59-0,96)	
	CC	118 (31,55%)	50 (24,04%)	1,46 (0,97-2,18)	0,07
	CT	182 (48,66%)	103 (49,52%)	0,97 (0,68-1,38)	0,91
	TT	74 (19,79%)	55 (26,44%)	0,68 (0,45-1,04)	0,08

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ОШ — показатель отношения шансов, 95% ДИ — доверительный интервал, p — уровень значимости.

морфный вариант (<http://www.gtexportal.org/>), в анализ включались результаты с $p < 8 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для всех изученных полиморфных локусов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Частоты аллелей и генотипов по изученным ОНП у пациенток с АГ и в контрольной группе представлены в таблице 1, значимые различия установлены для rs11568818 *MMP7*.

Обнаружено, что частота аллеля G и генотипа GG по локусу rs11568818 *MMP7* в группе пациенток с гипертензией достоверно выше (в 1,18 и 1,38 раза, соответственно) по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,010$). Данный полиморфный вариант является фактором риска развития заболевания у его носителей (отношение шансов составляет 1,49 для аллеля и 1,64 — для генотипа). Установлены различия в частотах аллелей по локусу rs11225395 *MMP8* между больными и контролем ($p = 0,024$), однако они не оставались значимыми после коррекции на множественные сравнения ($p > 0,010$). Анализ связи локусов

rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs1320632 *MMP8* с АГ у женщин ассоциаций не показал.

Итак, нами обнаружены ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs11568818 *MMP7* с восприимчивостью к АГ у женщин. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях также демонстрируется половой диморфизм в связях генов-кандидатов с развитием АГ [11] и ее осложнений [12].

При помощи программного обеспечения HaploReg (v4.1) получено, что полиморфный маркер rs11568818 гена *MMP7* локализован в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в эндотелиальных, лимфобластоидных и гемопоэтических стволовых клетках, а также в клетках головного мозга, поджелудочной и молочной железы. Данный ОНП располагается в регионе модифицированных гистонов (H3K4me1 и H3K4me3), которые маркируют энхансеры и промоторы в 11 различных органах и тканях, в том числе, в клетках периферической крови, эндотелиоцитах, мезенхимальных стволовых клетках и др. Выявлено, что rs11568818 находится в сайтах связывания регуляторных белков TBP (TATA-binding protein), c-FOS, c-Jun и в регионах регуляторных ДНК-мотивов, в которых происходит связы-

вание с 4 факторами транскрипции. При этом аллель G, являющийся фактором риска развития гипертензии, повышает аффинность к транскрипционным факторам Foxa known1 (различие между Δ LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет -3,1), PLZF (Δ LOD scores=-1,5), Pou5f1 known2 (Δ LOD scores=-3,2) и снижает аффинность к транскрипционному фактору GR known4 (LOD scores=0,8) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

In silico проведен анализ ассоциаций ОНП rs11568818 *MMP7* с уровнем экспрессии генов (<http://www.gtexportal.org/>). Установлено, что полиморфный вариант G rs11568818 связан с пониженным уровнем экспрессии гена *MMP7* в клетках поджелудочной железы ($\beta=-0,31$, $p=5,1 \cdot 10^{-11}$, $FDR \leq 0,05$), легких ($\beta=-0,35$, $p=8,1 \cdot 10^{-14}$, $FDR \leq 0,05$), кожи ($\beta=-0,23$, $p=3,9 \cdot 10^{-8}$, $FDR \leq 0,05$), желудка ($\beta=-0,32$, $p=1,9 \cdot 10^{-6}$, $FDR \leq 0,05$), печени ($\beta=-0,46$, $p=1,2 \cdot 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$).

По данным базы GeneCards, ген *MMP7* является частью кластера генов на 11 хромосоме и кодирует одноименный фермент, который характеризуется отсутствием консервативного С-концевого гемопексинового домена. Матриксная металлопротеиназа 7 отвечает за протеолитическое расщепление эластина, желатинов I, III, IV, V типов, фибронектина, казеина, протеогликанов и вовлечена в процессы регенерации после повреждений, ремоделирования внеклеточного матрикса, а также модулирует миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток (<http://www.genecards.org/>). Показанные эпигенетические эффекты rs11568818 и общебиологические функции гена *MMP7* могут служить медико-биологической основой установленных ассоциаций с развитием АГ.

Данные ассоциативных исследований, посвященных выявлению связи rs11568818 гена *MMP7* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, противоречивы. Так, в работе Jormsjo S. (2001) установлено, что у носительство генотипа GG по локусу rs11568818 *MMP7* коррелирует с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии у шведского населения ($p<0,01$) [13], что согласуется с результатами настоящего исследования. Однако не установлено ассоциаций rs11568818 с развитием осложнений АГ — инфаркта миокарда у мексиканского [14] и турецкого населения [15].

Заключение

Таким образом, нами проведен анализ вовлеченности полиморфизма генов *MMP* в развитие АГ у женщин и установлены значимые ассоциации с АГ локуса rs11568818 *MMP7*. Получено, что аллель G и генотип GG являются рисковыми в отношении развития заболевания (ОШ =1,49 и ОШ =1,64, соответственно). Однонуклеотидный полиморфизм *MMP7* характеризуется значимым регуляторным потенциалом: располагается в области гистонов, которые маркируют промоторы и энхансеры, в регионе ДНК-мотивов, являющихся сайтами связывания с 4 факторами транскрипции, в области связывания 3 регуляторных белков. Полиморфный вариант G rs11568818 снижает уровень экспрессии (*cis*-eQTL) гена *MMP7* в различных органах.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- Britov AN, Pozdnyakov YM. Cardiovascular prevention. National recommendations. *VNOK. Cardiovascular Therapy Prevention*. 2011;10(6):57. (In Russ.) Бритов А.Н., Поздняков Ю.М. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):57.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001;38:581-7. doi:10.1161/hy09t1.096249.
- Chen Q, Jin M, Yang F, et al. Matrix Metalloproteinases: Inflammatory Regulators of Cell Behaviors in Vascular Formation and Remodeling. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:928315. doi:10.1155/2013/928315.
- Dhingra R, Pencina MJ, Schrader P, et al. Relations of Matrix Remodeling Biomarkers to Blood Pressure Progression and Incidence of Hypertension in the Community. *Circulation*. 2009;119(8):1101-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821769.
- Moskalenko MI. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):53-69. (In Russ.) Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):53-69. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.
- Ponomarenko IV. Selection of polymorphic locuses for analysis of associations in genetic-epidemiological researches. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):40-54. (In Russ.) Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40-54. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5.
- Lievre A, Milet J, Carayol J. Genetic polymorphisms of *MMP1*, *MMP3* and *MMP7* gene promoter and risk of colorectal adenoma. *BMC Cancer*. 2006;6:270. doi:10.1186/1471-2407-6-270.
- Pradhan-Palikhe P, Pussinen PJ, Vikatmaa P, et al. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease. *Innate Immun*. 2012;18(3):511-7. doi:10.1177/1753425911423852.
- Giannakos E, Vardali E, Bartekova M, et al. Changes in Activities of Circulating MMP-2 and MMP-9 in Patients Suffering From Heart Failure in Relation to Gender, Hypertension and Treatment: a Cross-Sectional Study. *Physiol Res*. 2016;19(65):149-52. ISSN 1802-9973.
- Gammelmark A, Nielsen MS, Lundbye-Christensen S, et al. Common Polymorphisms in the 5-Lipoxygenase Pathway and Risk of Incident Myocardial Infarction: A Danish Case-Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167217. doi:10.1371/journal.pone.0167217.
- Jormsjo S, Whatling C, Walter DH, et al. Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Activity Is Associated With Coronary Artery Luminal Dimensions Among Hypercholesterolemic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001;21:1834-9. doi:10.1161/hq1101.098229.
- Perez-Hernandez N, Vargas-Alarcon G, Martinez-Rodriguez N, et al. The matrix metalloproteinase 2-1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(8):718-27. doi:10.5551/jat.11817.
- Alp E, Yilmaz A, Tulmac M, et al. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(2):78-85. doi:10.1016/j.kjms.2016.12.002.